

Вісник ФАРМАЦІЇ

№ 4(32) 2002



УДК 547.58:547.571

Житомирське фармацевтичне училище ім. Г.С.Протасевича
Національний фармацевтичний університет
Житомирський педагогічний університет ім. І.Я.Франка

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) має високий фармакологічний потенціал, а її похідні знайшли широке використання в медицині як протизапальні, жарознижуючі, а також аналгетичні засоби при лихоманці, головних болях, мігрені [2], невралгії тощо. Останнім часом було встановлено, що АСК та аспірин мають антиагрегативну та антитромботичну активність, пов'язану з її здатністю інгібувати агрегацію тромбоцитів [1, 3, 5, 10, 11].

Ацилюванням деяких фенолоальдегідів хлорангідридом ацетилсаліцилової кислоти отриманий ряд ацетилсаліцилоїлоксизамішених ароматичних альдегідів. Так, дія 2-ацетоксибензоїлхлориду на саліциловий альдегід, м- і п-гідроксibenзальдегід в метиленхлориді у присутності безводного піридину або триетиламіну призводить до утворення відповідно 2-формілфенілового естеру



Таблиця 1

Характеристика форміларілових естерів ацетилсаліцилової кислоти

Сполука	Формула	Т.пл., °C	Знайдено, %		Вирахувано, %		Вихід, %	Спектри ПМР (δ , м.д., ДМСО- d_6 , ТМС)
			С	Н	С	Н		
I	$C_{16}H_{12}O_5$	65-66	67,56	4,27	67,66	4,25	73	10,07 (1H, с, CHO); 8,25 (1H, м, C_6H_4); 7,98 (1H, м, C_6H_4); 7,82 (2H, м, C_6H_4); 7,57 (1H, м, C_6H_4); 7,53 (1H, м, C_6H_4); 7,48 (1H, м, C_6H_4); 2,23 (3H, с, CH_3)
II	$C_{16}H_{12}O_5$	79	67,57	4,37	67,66	4,25	81	10,05 (1H, с, CHO); 8,01 (1H, д, C_6H_4); 7,78 (1H, д, C_6H_4); 7,71 (1H, д, C_6H_4); 7,68 (1H, с, C_6H_4); 7,56 (1H, д, C_6H_4); 7,54 (1H, м, C_6H_4); 7,10 (1H, м, C_6H_4); 2,28 (3H, с, CH_3)
III	$C_{16}H_{12}O_5$	69	67,76	4,47	67,66	4,25	70	9,90 (1H, с, CHO); 8,06 (2H, д, p - C_6H_4); 8,00 (1H, д, o - C_6H_4); 7,54 (1H, д, o - C_6H_4); 7,55 (1H, м, o - C_6H_4); 7,37 (2H, д, p - C_6H_4); 7,09 (1H, м, o - C_6H_4); 2,25 (3H, с, CH_3)
IV	$C_{17}H_{14}O_6$	120-121	64,63	4,50	64,97	4,49	69	10,02 (1H, с, CHO); 8,17 (1H, д, C_6H_3); 7,80 (1H, м, C_6H_4); 7,67 (1H, с, C_6H_3); 7,64 (1H, д, C_6H_3); 7,54 (1H, м, C_6H_4); 7,49 (1H, м, C_6H_4); 7,35 (1H, д, C_6H_4); 3,98 (3H, с, OCH_3); 2,25 (1H, с, OCH_3)
V	$C_{20}H_{14}O_5$	103-104	71,95	4,44	71,85	4,22	75	10,66 (1H, с, CHO); 9,05 (1H, д, $C_{10}H_6$); 8,39 (1H, д, $C_{10}H_6$); 8,32 (1H, д, $C_{10}H_6$); 8,11 (1H, д, $C_{10}H_6$); 7,84 (1H, м, C_6H_4); 7,79 (1H, м, $C_{10}H_6$); 7,68 (1H, м, $C_{10}H_6$); 7,59 (1H, м, C_6H_4); 7,56 (1H, м, C_6H_4); 7,40 (1H, д, C_6H_4); 2,27 (3H, с, CH_3)

ацетилсаліцилової кислоти (о-заміщеного альдегіду) (I), його м-ізомера (II) і п-ізомера — (4-формілфеніл)-2-ацетоксибензоату (III) (схема 1).

В аналогічних умовах реакція 2-ацетоксибензоїлхлориду з ваніліном дає 2-метокси-4-формілфеніловий естер ацетилсаліцилової кислоти (IV), а з 2-гідрокси-1-нафтоїного альдегіду отримано відповідний 1-форміл-2-нафтиловий естер (V) (схема 2).

Всі отримані альдегіди I-V — це безбарвні кристалічні сполуки, іноді схильні давати олійні осадки, які надалі кристалізуються. Будова їх підтверджена даними елементного аналізу, ПМР-

спектрами (див. табл. 1) та хімічним шляхом через отримання цілого ряду арил- і ароїлгідазонів.

Наявність альдегідної групи робить ці сполуки реакційноздатними і цікавими напівпродуктами в синтезі нових ускладнених похідних ацетилсаліцилової кислоти, в тому числі і таких, що пов'язують залишок ацетилсаліцилової кислоти з фрагментами молекул інших важливих біологічно активних речовин.

В цій статті ми наводимо результати проведення реакцій альдегідів (I-V) з рядом ацил- і арилгідазінів: семікарбазидом, тіосемікарбазидом, 4-

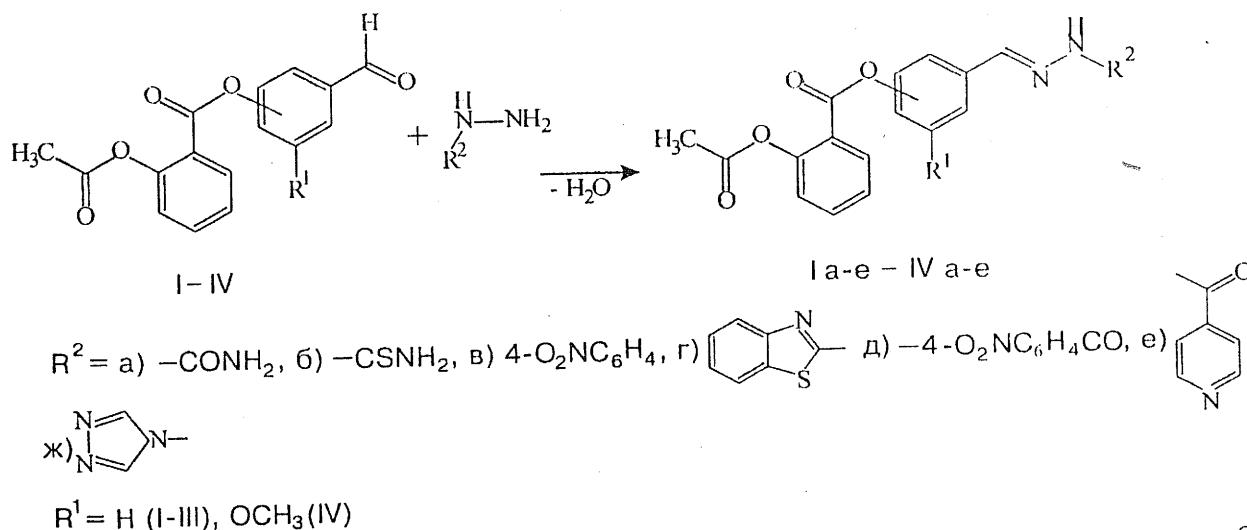
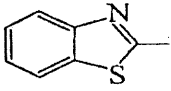
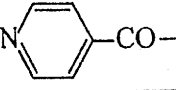
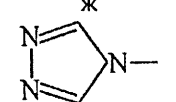


Схема 3

Таблиця 2

Формула, вихід (%) і температура плавлення (°C) гідразонів I а-ж — V а-ж

Сполука R ²	Формула	I	II	III	IV	V
а — CONH ₂	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅	172-173 72	174-175 63	177-178 78	182-183 62	115-117 61
б — CSNH ₂	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	208-209 70	119-120 65	115 83	111-112 75	175-176 67
в 4-O ₂ NC ₆ H ₄ —	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₆	185-186 72	194-195 72	218-220 69	183-184 80	178-179 69
г 	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	183-184 65	183-184 63	224-226 66	174-175 78	116-118 65
д 4-O ₂ NC ₆ H ₄ CO—	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₅	253-254 72	201-202 71	231-232 82	182-183 68	147-148 71
е 	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₅	226-228 61	210-211 60	226-227 69	194-196 70	165-167 60
ж 	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₄	176-177 78	156-158 80	134-134 81	118-119 77	118-119 61

нітрофенілгідрaziном, 2-бензтіазолілгідрaziном, 4-нітробензгідрaziном та гідрaziном ізонікотинової кислоти (ізоніазидом).

При взаємодії формілариллових естерів (I-V) з названими гідрaziнами та гідрaziдами отримані кристалічні продукти (I а-ж — IV а-ж) (схема 3, табл. 2).

У ролі розчинника використовували переважно 2-пропанол. Аналогічні ацил- і арилгідрaziони (Va-ж) отримані на основі альдегіду (V) (схема 4).

Загальновідомою є висока біологічна активність багатьох семікарбазонів, тіосемікарбазонів та гідрaziонів [12]. У зв'язку з цим проводились біологічні випробування ряду отриманих нами сполук, тим більше, що всі ці гідрaziони містять у молекулах також фрагмент ацетилсаліцилової кислоти. Цей фрагмент пов'язаний, зокрема, у сполуках (Iб-Vб) із залишком тіосемікарбазиду, у сполуках (Iе-Vе) — з фрагментом молекули ізоніазиду тощо.

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом та ПМР спектрами

(див. табл. 3). Наведені фізико-хімічна характеристика отриманих продуктів та результати біологічних досліджень.

Експериментальна хімічна частина

Спектри ПМР синтезованих сполук записані на приладі Varian VXR- 300 в розчині DMSO-D₆, внутрішній стандарт — TMC.

Загальна методика одержання о-, м- і п-формілариллових естерів ацетилсаліцилової кислоти.

В реактор, обладнаний мішалкою і крапельною лійкою, вмішують 0,1 Моль відповідного гідроксибензальдегіду, 60 мл дихлорометану і 12 мл сухого піридину. Розчин охолоджують до температури близько 0°C і при перемішуванні краплинами додають еквівалентну кількість хлорангідриду ацетилсаліцилової кислоти, розчиненого в 15 мл CH₂Cl₂. Перемішують ще протягом 1 год при кімнатній температурі і залишають на добу. Розчин промивають 2-3 рази охолодженою водою, далі холодним розчином NaHCO₃ і знову водою. Органічний шар сушать безводним MgSO₄, розчинник відганяють. Одержують безбарвні тверді речовини

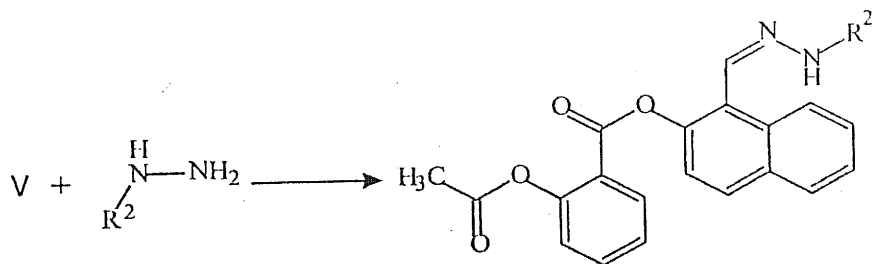


Схема 4

Таблиця 3

Спектри ПМР семикарбазонів, тіасемикарбазонів та гідразонів Ia-ж — Va-ж

Сполука	Спектри ПМР (δ , м.д., ДМСО- d_6 , TMC)
Ia	11,32 (1H, с, NH); 8,33-7,18 (8H, аром); 7,95 (1H, с, CH=N); 6,38 (2H, с, NH ₂); 2,25 (3H, с, CH ₃)
Ib	11,36 (1H, с, NH); 8,31-7,05 (12H, аром); 8,08 (1H, с, CH=N); 2,59 (3H, с, CH ₃)
Iг	12,17 (1H, уш. с, NH); 8,14 (1H, с, CH=N); 8,12-7,15 (12H, аром); 2,21 (3H, с, CH ₃)
Iж	9,27 (2H, с, тiazол); 7,83 (1H, с, CH=N); 8,21-7,25 (10H, аром); 2,27 (3H, с, CH ₃)
IIб	11,53 (1H, с, NH); 8,24-7,31 (8H, аром); 8,01 (1H, с, CH=N); 1,56 (1H, с, NH ₂); 2,27 (3H, с, CH ₃)
IIд	12,11 (1H, с, NH); 8,58-7,35 (12H, аром); 8,32 (1H, с, CH=N); 2,27 (3H, с, CH ₃)
IIe	12,18 (1H, с, NH); 8,84-7,36 (12H, аром); 8,53 (1H, с, CH=N); 2,28 (3H, с, CH ₃)
IIж	9,18 (2H, с, триазол); 8,20-7,37 (7H, аром); 7,72 (1H, с, CH=N); 2,28 (3H, с, CH ₃)
IIIa	11,49 (1H, с, NH); 8,24-8,07 (2H, д, NH ₂); 8,09 (1H, с, CH=N); 8,20-7,27 (8H, аром); 2,63 (3H, с, CH ₃)
IIIб	11,48 (1H, с, NH); 8,23; 8,05 (2H, д, NH ₂); 8,10 (1H, с, CH=N); 8,19-7,27 (8H, аром); 2,62 (3H, с, CH ₃)
IIIг	11,32 (1H, с, NH); 8,33-7,18 (8H, аром); 7,95 (1H, с, CH=N); 6,38 (2H, с, NH ₂); 2,25 (3H, с, CH ₃)
IIIe	12,14 (1H, с, NH); 8,82-7,35 (12H, аром); 8,51 (1H, с, CH=N); 2,28 (3H, с, CH ₃)
IVa	10,34 (1H, с, NH); 8,16-7,18 (7H, аром); 7,85 (1H, с, CH=N); 6,62 (2H, с, NH ₂); 3,84 (3H, с, OCH ₃); 2,21 (3H, с, CH ₃)
IVб	11,37 (1H, с, NH); 8,08 (1H, с, CH=N); 8,17-7,21 (11H, аром); 3,87 (3H, с, OCH ₃); 2,26 (3H, с, CH ₃)
IVд	12,23 (1H, с, NH); 8,51-7,31 (11H, аром); 8,34 (1H, с, CH=N); 3,87 (3H, с, OCH ₃); 2,26 (3H, с, CH ₃)
IVe	12,17 (1H, с, NH); 8,82-7,33 (11H, аром); 8,51 (1H, с, CH=N); 3,87 (3H, с, OCH ₃); 2,26 (3H, с, CH ₃)
Va	10,46 (1H, с, NH); 8,87-7,21 (10H, аром); 8,45 (1H, с, CH=N); 6,28 (2H, с, NH ₂); 2,23 (3H, с, CH ₃)
Vб	11,44 (1H, с, NH); 8,93-7,02 (14H, аром); 8,59 (1H, с, CH=N); 2,23 (3H, с, CH ₃)
Vд	12,28 (1H, с, NH); 9,34-7,37 (14H, аром); 8,95 (1H, с, CH=N); 2,23 (3H, с, CH ₃)
Vж	9,34 (2H, с, триазол); 8,84-7,07 (10H, аром); 8,38 (1H, с, CH=N); 2,24 (3H, с, CH ₃)

I-V, які при необхідності кристалізують з 2-пропанолу. Виходи, аналітичні і спектроскопічні дані наведені у табл. 1.

Загальна методика одержання гідразонів форміларілових естерів АСК.

Розчиняють 0,005 Моль відповідного гідразиду або гідразиду в 15 мл 2-пропанолу при підігріванні і в отриманий розчин додають 0,005 Моль альдегіду I-V. Осади відповідних гідразонів випадають ще з теплого розчину. Їх відфільтровують, промивають 2-пропанолом і сушать. Виходи і аналітичні дані наведені в табл. 2.

Експериментальна біологічна частина

З метою відтворення клініки гострого отруєння та для знаходження середньосмертальної дози (ЛД₅₀) гостру токсичність деяких синтезованих речовин визначали з використанням експрес-методу за Т.В.Пастушенком та співавт. [6] на білих мишах при одноразовому пероральному введенні. Шлях введення речовини в експерименті був обраний у відповідності з передбаченою лікарською формою речовини — таблетками. Результати попередніх досліджень гострої токсичності показали, що всі тварини залишилися живими, а ознаки інтоксикації не спостерігаються навіть при введенні максимальної дози (1500 мг/кг). Для підтвердження цього висновку використовували метод найменших квадратів для пробіт кривих ле-

тальності за В.Б.Прозоровським [7]. Результати досліджень показали, що всі тварини залишилися живими, а це свідчить про неможливість встановлення середньосмертальної дози досліджуваних похідних ацетилсаліцилової кислоти. Це дозволяє зробити висновок, що згідно з загальновизнаною класифікацією токсичності речовин К.К.Сидорова [8] досліджувані похідні ацетилсаліцилової кислоти належать до класу відносно нешкідливих (ЛД₅₀ > 15000 мг/кг), оскільки їх ЛД₅₀ при пероральному введенні знаходяться далеко за межами 15000 мг/кг.

Вплив одержаних речовин на периферичну ноцицептивну систему вивчали на моделі оцтових корців у мишей [4], яка дозволяє опосередковано оцінити вплив речовин на синтез медіаторів болю: брадікініну, серотоніну, гістаміну, ПГ. Препаратами порівняння були обрана АСК, яка є прекурсором ряду похідних, та вольтарен, що вважається найефективнішим з групи НПЗ-неселективних інгібіторів ЦОГ-1/ЦОГ-2. Досліджувані речовини вводилися перорально у дозах 1,0, 5,0 та 10,0 мг/кг. Величина ЕД₅₀ та їх довірчі інтервали розраховувалися з використанням методу найменших квадратів [9].

Результати досліджень показали, що виражену анальгетичну дію мають речовини IIIг, Іе. Величина ЕД₅₀ для цих речовин знаходиться на рівні

вольтарену та має перевагу над ЕД₅₀ АСК у 13-25 разів.

Вивчалася дія синтезованих похідних АСК на стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у гепатоцитах. Досліди проводилися на моделі гострого тетраклорометанового гепатиту у мишей при пероральному введенні одержаних похідних АСК в дозах ЕД₅₀, які були визначені при вивченні анальгетичної дії. Проведена відповідна оцінка результатів, яка показала, що сполука Іє сприяла достовірному зниженню до рівня інтактного контролю рівня малонового діальдегіду (МДА) у гомогенаті печінки, який є показником оцінки стану ПОЛ, але не впливає на стан антиоксидантної системи. Про це свідчить вміст відновленого глутатіону (G-SH), який знаходиться на рівні показника контрольної патології.

Дослідження антибактеріальної активності синтезованих похідних АСК свідчить про те, що речовини у концентраціях від 0,97 до 500 мкл/мл не

пригнічують ріст тест-штамів мікроорганізмів з американської типової колекції культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 97853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 і не виявляють антимікробної дії.

ВИСНОВКИ

1. При взаємодії 2-ацетоксибензоїлхлориду з фенолоальдегідами одержуються ацетилсалициловозаміщені ароматичні альдегіди — форміларилові естери ацетилсалицилової кислоти.

2. Отримані альдегіди є напівпродуктами для синтезу ускладнених похідних АСК, в тому числі і таких, що зв'язують залишок АСК з фрагментами інших відомих фізіологічно активних речовин (ізоніазиду, тіосемікарбазиду, триазолу тощо).

3. Серед ацил- та арилгідразонів синтезованих альдегідів виявлені сполуки, які мають виражену анальгезуючу та гепатотропну дію і не є токсичними. Доведена перспективність пошуку серед речовин цієї групи нових препаратів групи нестероїдних анальгетиків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дезагреганти в современной клинической кардиологии (Фокус на аспирин). *Круглый стол. Институт профилактической медицины МЗ РФ // Кардиология.* — 1998. — №8. — С. 84-96.
2. Колосова О.Ф. // *Журн. неврол. и психиатр.* — 1998. — №4. — С. 44-46.
3. Ленковский Ф., Нейринк Л.Г., Глезер С.В. // *Тер. архив.* — 1996. — №8. — С. 79-83.
4. Мохорт М.А., Яковлева Л.В., Шаповал О.М. Пошук та експериментальне вивчення фармакологічних речовин, які пропонуються як ненаркотичні аналгетики. *Метод. рекомендації.* — К.: ДФЦ МОЗ України, 2000. — С. 23.
5. Папченко Е.П. // *Клин. фармакол. и терапия.* — 1997. — №2. — С. 68-72.
6. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А. // *Гигиена и санитария.* — 1985. — №2. — С. 46-49.
7. Прозоровский В.Б. // *Фармакол. и токсикол.* — 1962. — №1. — С. 115-119.
8. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. В кн.: *Токсикология новых промышленных химических веществ.* — М., 1973. — Вып. 13. — С. 47-57.
9. Хаджай Я.И. // *Фармакол. и токсикол.* — 1968. — №1. — С. 118-123.
10. Халфен Э.Ш., Шварц И.Л., Иванов И.А. // *Кардиология.* — 1984. — №7. — С. 74-77.
11. Шалаев С.В. // *Кардиология.* — 1989. — №9. — С. 116-120.
12. Paulsen H., Stoyl D. *The Chemistry of Amides.* / Ed. J. Zabicky. — London: Interscience, 1970. — P. 342.

УДК 547.58:547.571

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ФОРМИЛАРИЛОВЫХ ЭСТЕРОВ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

А.Н.Шекель, И.С.Гриценко, В.Н.Листван

Получены формилариловые эстеры ацетилсалициловой кислоты (АСК), являющиеся полупродуктами для синтеза усложнённых производных АСК. На их основе получен ряд ацил- и арилгидразонов. Строение синтезированных соединений подтверждено физико-химическими методами. Проведенный биологический скрининг показывает наличие среди них веществ, обладающих выраженным анальгезирующим и гепатотропным действием при отсутствии токсичности.

UDC 547.58:547.571

SYNTHESIS, PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES AND PHYSIOLOGICAL ACTIVITY OF ACETYL-SALICYLIC ACID FORMYLARYLIC ESTERS DERIVATIVES

A.M.Shekel, I.S.Gritsenko, V.M.Listvan

It has been obtained acetyl salicylic acid (ASA) formylarylic ester, they are semi-products for advanced ASA derivatives synthesis. We have obtained a number of acyl- and arylhydrazones on their base. The structure of synthesized compounds has been proved by physical and chemical methods. The conducted biological screening shows the availability among them, substances possessing expressed analgetic and hepatotropic activities at the presence of toxicity.